D. Díaz Lozano (J.)

FACULTAD DE MEDICINA DE MEXICO.

ESTUDIO COMPARATIVO

ENTRE

EL SULFATO NEUTRO DE QUININA

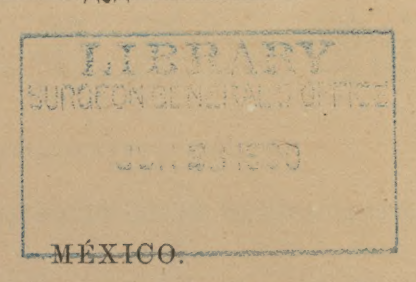
Y LOS DOS

BROMHIDRATOS DE LA MISMA BASE

POR JESUS DIAZ LOZANO

Alumno de la Escuela de Medicina de México, antiguo practicante del Hospital Morelos

y miembro de la Sociedad Filoiátrica.



MÉXICO.

IMPRENTA DE IRENEO PAZ, ESCALERILLAS 7.

1880.

A la sagrada memoria

DE MIS PADRES.

A MIS QUERIDOS HERMANOS.

RECONOCIMIENTO ETERNO.

Al Sr. D. Jaime Puig.

TESTIMONIO DE GRATITUD

POR LA PROTECCION QUE ME HA DISPENSADO.

AL INTELIGENTE MEDICO Y BONDADOSO AMIGO

Sr. DEMETRIO MEJIA.

Á LOS DISTINGUIDOS PROFESORES DE TERAPÉUTICA

SEÑORES DOCTORES

MANUEL DOMINGUEZ Y FERNANDO ALTAMIRANO.

INTRODUCCION.

LA terapéutica, ciencia cuyos progresos en los tiempos modernos han sido colosales, desde que el génio investigador de nuestro siglo, abandonando el ciego empirismo, se lanza atrevido en el luminoso campo de la fisiología para investigar la accion de sus agentes, y á la cabecera del enfermo recoge los datos que le suministra la observacion: desde que no nos conformamos con saber que un medicamento modifica favorablemente una enfermedad, sino que indagamos de qué manera obra: desde que no nos ofusca una opinion ilustre, cuando ésta no se encuentra fundada en bases racionales, la ciencia ha dado un gran paso; sin embargo, aun le falta mucho para llegar á su perfeccion: el descubrimiento de nuevos agentes, el estudio de algunos que la rutina ha conservado y hecho figurar en grupos á los cuales no pertenecen, clasificaciones imperfectas, ofrecen al inteligente, fecundo manantial de estudio.

Me he atrevido á penetrar con mis débiles fuerzas en este áspero sendero, abordando una cuestion experimental, sin preten-

der haberla resuelto del todo, pero exponiendo sinceramente y sin adulteracion los hechos que han pasado por mi vista, y que servirán siquiera para despertar en inteligencias mas esforzadas el deseo de allanar este punto de vital interés.

Bastante hubiera podido decir, pues el asunto es de por sí rico en deducciones y resultados prácticos, particularmente hoy que nuestra capital se encuentra sugeta á la malaria; su extension es bastísima, pero por circunstancias agenas á mi voluntad, he tenido que suprimir, compendiar y reducirme á un pequeño trabajo, circunscribiendo mis ideas y condensándolas, por decirlo así, en pocas palabras, pues se tiene que escribir poco cuando no se puede imprimir mucho. Con esto cumplo con la ley que exige presentar un trabajo al jurado que debe decidir del fin de nuestra laboriosa carrera.

HISTORIA.

Desde que la condesa de Cinchon curó de unas intermitentes, por la administracion de la corteza de quina, éntonces llamada del Perú, por ser originaria de allí y sólo conocida de sus indígenas, adquirió una inmensa reputacion y se esparció por el mundo, á lo cual contribuyeron no poco los jesuitas habitantes de aquellos lugares. En ese tiempo dió magníficos resultados en manos del ilustre médico Sydenham en Inglaterra, y del empírico inglés Talbot en Francia. Posteriormente fué objeto de estudio de sabios naturalistas como Jussieu, la Condamine, Humboldt, y de químicos distinguidos como el Dr. Gómez (de Lisboa), Pelletier y Caventou que extrageron la quinina, principio el mas activo y cierto en sus efectos de los diversos alcaloides que esta corteza encierra, cuyos variados usos y excelentes resultados en la infeccion palustre, han hecho de dicha sustancia un medicamento precioso.

El compuesto de quinina que se ha usado mas, es sin duda el sulfato, que durante largo tiempo ha predominado á las demás sales de esta base orgánica, tanto por su energía, como por los brillantes resultados que ha producido.

Ultimamente han principiado á figurar en el campo de la terapéutica dos nuevos compuestos, que ya por los elogios desmedidos de que han sido objeto, ya por las discusiones que han suscitado en diversas sociedades médicas, han despertado en mí el deseo de hacer un estudio comparativo entre ellos y el sulfato de quinina; estos compuestos, de los cuales apenas se hace mencion en algunos autores de terapéutica, son los dos bromhidratos de quinina.

Creo este estudio de una utilidad incontestable, puesto que de su resolucion depende el que podamos atacar mas eficazmen-

te las múltiples formas que reviste el paludismo, entre ellas, las intermitentes perniciosas, nada escasas de poco tiempo á esta parte en nuestra capital; enemigo terrible, que concluye de un momento á otro con la vida de nuestros semejantes, y al cual se debe combatir enérgica y prontamente, si no se quiere comprometer la existencia de los desgraciados enfermos.

SULFATO NEUTRO DE QUININA.

Observando el desacuerdo que reina bajo el punto de vista de la solubilidad de estas sales en los autores, y teniendo esto demasiada importancia, no solo para la administracion de ellas, sino tambien para la explicacion de su mayor ó menor actividad, he querido cerciorarme por mi propia vista y experimentar sobre este punto, para lo cual me prestaron sus servicios facilitándome lo necesario para este estudio, los inteligentes farmacéuticos D. Salvador Tricio y D. Julio Reyes, quienes me proporcionaron sales perfectamente puras, que sirvieron para las observaciones que forman la base de esta tésis; por cuyo motivo hago pública la manifestacion de mi agradecimiento á los expresados señores.

El sulfato neutro de quinina ($C^{40} H^{24} Az^{2} 0^{4}$) $SO^{3}sHO$) cristaliza en agujas blancas, sedosas y flexibles, ó en láminas delgadas y ligeras, de un sabor muy amargo; es eflorescente; 788 partes de agua fria no logran disolverlo completamente, y sí 32 partes hirviendo; mas soluble que en aquella, lo es en el alcohol y la glicerina; casi insoluble en el ether. Contiene 74 p$\frac{o}{o}$ de quinina.

Paso á manifestar lo que he observado en los doce experimentos que con cada una de estas sustancias he podido hacer en el poco tiempo de que he dispuesto, en cuyo número se haya incluido uno hecho en mí mismo, deseando cerciorarme de los sín-

tomas manifestados por los enfermos, procurando evitar el menor error posible y adquirir una completa certeza de lo que voy á referir.

He administrado al interior en una pequeña cantidad de agua, un gramo de cada una de estas sales, en el mismo individuo, con la intermitencia necesaria para la completa eliminacion de cada una de ellas. En cinco de estas observaciones he tomado la temperatura y pulso antes de la administracion y despues de ella, de quince en quince minutos por espacio de cuatro horas, anotando con minuciosidad todos los fenómenos que por parte del sistema nervioso y digestivo se manifestaban durante este tiempo, y siguiendo su marcha por varios dias, hasta su desaparicion completa. En los casos restantes he seguido observando de la misma manera, con excepcion de la temperatura, que tomaba solamente dos veces al dia.

Bajo la influencia de la administracion del sulfato neutro de quinina, y despues del primer momento, en que manifestaban los enfermos la sensacion de amargura insoportable que deja esta sal en la boca y las náuceas que provoca, de una hora á hora y media despues de ingerida, acusaban dolor en el estómago asemejándolo á un cólico de poca intensidad; descubriendo su abdomen, se encontraba abultado, y á la percusion un timpanismo bien marcado y ruidos intestinales. (1)

A las tres horas ó tres horas y media de la observacion, manifestaban suma necesidad de defecar, teniendo en el corto espacio de tiempo que permanecia á su lado, dos ó tres deposiciones diarreicas y abundantes, las que se suspendian el dia siguiente ó continuaban con ménos intensidad en el mayor número de casos; este es uno de los graves inconvenientes del sulfato, pues si á esta dósis produce tales resultados, (2) nada difícil es y co.

(1) Esta neumatosis intestinal, explicaria la diminucion en segundos, del bazo, despues de la administracion del sulfato de quinina como lo pretende Piorry, y que no es debido sino á la dilatacion del estómago por gaces, interponiéndose entre aquel y las paredes abdominales, de tal manera, que disminuye la macicez de su área, lo cual está perfectamente comprobado por muchos prácticos.

(2) Bretonneau asegura que aún á la dosis de 0,60 centígramos purga.

mo suele pasar, que administrado continuadamente, en lugar de modificar favorablemente la enfermedad que se trata de corregir con él, venga á contribuir con la enterítis que produce para agotar al enfermo. No se me presentó un solo caso en que la constipacion se manifestara como algunos autores pretenden.

La absorcion de esta sustancia como debe comprenderse, atendiendo á su poca solubilidad, es lenta y difícil, pues tiene que trasformarse en el tubo digestivo en un clorhidrato, para poder penetrar al organismo y ejercer su accion: así se explica de una manera satisfactoria su lentitud para obrar, pues á pesar de que se presenta en la orina á los 45 minutos de su administracion, la cantidad en circulacion siendo muy pequeña al principio, es suficiente para manifestarse en los productos de eliminacion, pero no para conmover los sistemas: sino mas tarde en que se acumula en mayor cantidad.

El abatimiento de temperatura es inmediato, segun algunos autores aseguran, cuando es tomado á la dósis de uno á dos gramos; no he observado tal cosa, durante el tiempo de mis experimentos, pues mas bien se levantaba de 1 á 4 décimos del centígrado sobre la normal, durante las cuatro horas de mi permanencia á la cabecera del enfermo; y los dias siguientes, quedaba fisiológica con poca diferencia en mas ó ménos: lo que podemos atribuir á las influencias exteriores. Esto nos conduce á preguntarnos con Jacoud: "¿Obra verdaderamente el sulfato de quinina como contra veneno de la malaria? ¿O bien simplemente como antipirético que suprime las manifestaciones febriles del envenenamiento, y permite alcanzar con menos gastos, y sin turbacion aparente, el momento en que la influencia del veneno se haya apagado?" Si debo formular una opinion atendiendo á mis observaciones, me resolveria por la primera consideracion. Y bien, el mismo Jacoud añade: "El mejor medio de resolver el problema, es tratar comparativamente la intermitente por el sulfato y por un medicamento puramente antifebril, como la digital, por ejemplo; he hecho algunos ensayos de este género, y bien que sean poco numerosos, me juzgo autorizado á creer que la quinina tie-

ne una accion mas especial, mas poderosa que la de un simple antipirético. Ahora si la cuestion puede ser debatida para las fiebres intermitentes simples, parece apenas poder ser formulada, en presencia de los efectos de la quinina en las fiebres perniciosas, y sobre todo en las larvadas, donde tenemos envenenamiento sin fiebre."

Entre las conclusiones de un notable trabajo de **M**. Monneret, sobre la administracion del sulfato de quinina para el reumatismo, encontramos las siguientes:

"1.º El sulfato no es antiflojístico; 2.º si tiene esta apariencia, es por las turbaciones nerviosas que ocasiona, y que pueden disimular (masquer), pero de una manera muy fugaz, los fenómenos de inflamacion."

Sabemos que Briquet solo obtuvo resultados dudosos en sus tentativas contra diversas enfermedades inflamatorias ó en las pirexias."

Estas opiniones ilustres vienen á confirmar los resultados que ha producido esta sal en mis manos, por lo cual puede creerse con Fonssagrives, que el miasma palúdico encuentra solamente en la impregnacion del organismo por la quinina, una condicion desfavorable á su germinacion, y tal vez contribuyendo por las propiedades diuréticas que se le han reconocido á su eliminacion.

Se dice que el pulso disminuye rápidamente despues de la administracion del sulfato de quinina; yo no lo he visto mas que en un solo caso, pues en todos los demas que he estudiado, se levantaba de 4 á 12 pulsaciones sobre el fisiológico, oscilando al derredor de él. El primer dia despues de la administracion, se nota una frecuencia menor del pulso, que raras veces dura hasta el segundo ó tercero, no bajando mas allá de 5 á 10 pulsaciones.

En los efectos que produce el sulfato de quinina sobre el encéfalo, se reconocen dos períodos: el primero, de excitacion, que se manifiesta por entorpecimiento, zumbidos de oídos, sordera, vértigos, movimientos convulsivos ó temblores musculares, ti-

tubeacion, oscurecimiento de la vista, de los cuales los tres primeros aparecen constantemente, y los demas con mas ó menos frecuencia. Estas turbaciones, como dice Bouchardat, son las indicadoras de que la sal obra, y constituyen la mejor prueba de la existencia de esta accion; así en los casos de fiebre grave es necesaria la produccion de ellas, para estar seguro de la accion de esa sal sobre el sistema nervioso; en mis observaciones constantemente aparecian estas manifestaciones á las dos ó tres horas de administrada la sal.

En el experimento hecho en mí, se presentaron los zumbidos y sordera, á las tres horas y media, durando de una manera continua ocho horas y revistiendo una mediana intensidad, continuando despues muy débiles y con largas intermitencias.

El segundo período ó de sedacion, se manifiesta sobre todo en enfermedades como el reumatismo articular agudo, en que apagando el dolor, ha merecido el nombre que con justicia le da Fonssagrives, llamándole: "ópio de los reumáticos."

BROMHIDRATO NEUTRO DE QUININA.

El bromhidrato neutro de quinina ($C^{40} H^{24} Az^{2} O^{4}$) H Br. 2 HO), cristaliza en agujas sedosas de un sabor amargo; es soluble aún en la mitad de su peso de agua hirviendo, en una parte igual de agua á 35° centígrados, y en 90 de fria, mas soluble que en ésta, lo es en el alcohol absoluto y la glicerina pura. Contiene 76 p% de alcaloide.

El bromhidrato neutro sin ser tan amargo como el sulfato, es mucho mas soluble que él, lo cual favorece su pronta absorcion. No provoca ni náuceas, ni vómitos, ni diarrea.

Se observan de ocho pulsaciones como mínimun, hasta cuarenta y cuatro como máximum, sobre la normal durante el primer dia de observacion; no marchando en relacion con la

temperatura, que como veremos, apenas cambia del estado fisiológico. Esto nos demuestra que no en todo estado patológico, hay una relacion constante entre el pulso y la temperatura, y no parece sino que en las observaciones que corresponden á la administracion de esta sal, cada cual sigue una marcha independiente. Al dia siguiente de la administracion, y raras veces persistiendo al segundo ó tercero, se nota una diminucion del pulso y variacion ligera en la temperatura.

Su accion sobre el sistema nervioso, se manifiesta por una série doble de síntomas, de los cuales, unos pertenecen á la quinina, y otros al bromo. A la primera: la sordera, zumbidos de oidos, vértigos, que se manifiestan con bastante intensidad, y superando ventajosamente á los producidos por el sulfato; en la observacion hecha en mí, la sordera fué tal, que el canto de una persona que se encontraba muy próxima, lo escuchaba sumamente debilitado y como viniendo de una gran distancia; este fenómeno me llamó la atencion con tanta mas razon, cuanto que encontrándome en las mismas circunstancias despues de la administracion del sulfato, no pasaba lo mismo; los zumbidos roncos que me molestaban, semejaban el ruido que un rio próximo produce cuando recorre un terreno escabroso, y tiene caidas de poca altura. Estos fenómenos se manifestaban á la hora ú hora y tres cuartos de haber tomado la medicina; en mí, aparecieron á las tres horas despues, acompañados de los que corresponden al bromismo, que son: debilidad muscular bastante marcada, tendencia al sueño; este era de tal manera notable en algunos de los casos que observé, que no obstante la molestia de tener el termómetro en la axila, los enfermos se entregaban á dormir, y tenia que despertarlos á cada momento para que no lo soltasen ó para ver la temperatura. En un muchacho de quince años en quien estudiaba, recuerdo que soltó el termómetro y despertó riéndose, é interrogándole, manifestó que soñaba estar jugando.

En dos alcohólicos que se quejaban de un dolor de cabeza tenáz y carencia de sueño, les proporcionó un alivio de que ellos mismos me hacian grandes elogios.

En tres de reumatismo articular agudo, y uno de neuralgía periódica del trigémino, calmó sus dolores de una manera mas pronta, rápida y durable, que el sulfato, proporcionándoles un sueño tranquilo y reposado.

No sin razon Fonssagrives opina, que una dósis de 0, 75 centígramos de bromhidrato neutro, equivale casi por los efectos, á 1,00 gramo de sulfato.

Sabemos que el opio asociado á la quina ó á sus sales, es un auxiliar muy útil, que secunda su accion sedativa; en esta sal ni aún de este tenemos necesidad, puesto que el bromo desempeña en ella su papel, calmando la cefalálgia, la agitacion muscular, la exitacion cerebral, el delirio, que acompañan á la elevacion de temperatura, y aún se dice que la diarrea y los vómitos; no he tenido ocasion de comprobar esto último.

Su gran solubilidad en el agua caliente, facilita la inyeccion de grandes cantidades de quinina; y esto sin los dolores, formacion de escaras, que impidan su absorcion, y aún flegmones que determina la solucion alcohólica ó la acidificacion del sulfato para hacerlo soluble en el agua, y esto hace quizá su principal ventaja, debiéndose tener muy presente ante los casos de perniciosa, que ya por su forma, ya por su gravedad, exigen pronta administracion de quinina por otras vías extrañas á las digestivas. Entonces, calentando el agua á 35° disuelve su peso de bromhidrato neutro de quinina y se evita la solidificacion en la geringa, calentando tambien esta, á la misma temperatura.

BROMHIDRATO ACIDO DE QUININA.

El bromhidrato ácido de quinina ($C^{40} H^{24} Az^2 O^4$) 2 H Br. 2 H O) cristaliza en hermosos penachos formados por laminitas rectangulares de un blanco amarillento; es soluble en tres partes de agua fria y en la mitad de su peso de agua hirviendo, en dos partes de alcohol á 90°, y en igual cantidad de glicerina. Contiene 60 p% de quinina.

El bromhidrato ácido como todas estas sales, es amargo; no produce vómitos ni náuceas, pero en algunos casos ha producido flatulencia y deposicicnes diarreicas.

Es inmediatamente absorvido, pues sus efectos se manifiestan bastante pronto.

El pulso durante las horas de observacion del primer dia, subia de 12 á 20 pulsaciones arriba de las fisiológicas, y solo en un caso sufrió un abatimiento notable é inmediato; los dias siguientes no se notaba variacion en él.

La temperatura se levantaba de uno á tres décimos arriba, y solo en dos casos se abatió de 1 á 5 décimos bajo la normal, casi inmediatamente despues de su ascenso, siempre notándose la falta de relacion entre el pulso y la temperatura. Los dias siguientes no variaba.

Los fenómenos nerviosos se manifestaban demasiado pronto, pues á la media ó tres cuartos de hora, ya sentian entorpecimiento y un sueño obstinado con dolor de cabeza y zumbidos ligeros, y de corta duracion que muchas veces pasaban desapercibidos de los enfermos. En mí, estos fenómenos principiaron á manifestarse á la hora y tres cuartos de haber tomado la medicina, presentándose el entorpecimiento con somnolencia y zumbidos bastante débiles, que me duraron ccn intermitencias 6 horas, sin acompañarse de todo el cortejo de fenómenos de los experimentos anteriores. Y nótese que en todas las observaciones practicadas en mí, sufria un retardo la aparicion de las manifestaciones, pero siempre difiriendo entre sí por su duracion, energía y el momento de su aparicion.

Con esto doy fin á mi pequeño trabajo, en el cual expongo los resultados prácticos sin adornos ni exageraciones, que puedan adulterar lo que la observacion me ha enseñado; al emprenderlo, no llevaba otro objeto que resolver un punto para mí dudoso, y sobre todo, cumplir con la ley.

Hubiera querido continuar este estudio bajo el punto de vista terapéutico, y sobre todo en su indicacion principal, contra las intermitentes; desgraciadamente para él, los pocos casos que

se me presentaron, se dominaban y desaparecian facilmente con un solo gramo de sulfato de quinina, no permitiéndome así hacer el estudio comparativo.

Debo dar en este lugar un voto de gracias al distinguido é inteligente Dr. Demetrio Mejía, quien bondadosamente me permitió practicar mis experiencias en los enfermos de su sala, allanando todas las dificultades con que debia tropezar al emprender este estudio, y cooperando con sus consejos para dirigirme por este dificil sendero.

Bien comprendo que si mi imperfecta tésis llena una prescripcion, está muy lejos de satisfacer el profundo conocimiento de mis sabios maestros, de los cuales he procurado aprovechar las luminosas lecciones, sin poderme apropiar su práctica ni su saber.

CONCLUSIONES.

1. ° El bromhidrato ácido de quinina, es mas soluble que el neutro, y este que el sulfato; por consiguiente, es mas facilmente absorvible que él.

2. ° La energía de estos compuestos, está en relacion directa con la cantidad de quinina que contienen.

3. ° El género en los bromhidratos, coadyuva á la accion de la base.

4. ° Las manifestaciones del bromhidrato ácido, anteceden á las del neutro, pero son mas débiles y de menor duracion; mientras que las de este, son mas prontas, enérgicas y durables, que las del sulfato.

México, Mayo de 1880.

Jesus Diaz Lozano.